

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 374 cod (L04AA03): DCI
IMUNOGLOBULINĂ ANTI-LIMFOCITE**

I. Indicația terapeutică

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste pentru tratamentul anemiei aplastice dobândite moderate sau severe de etiologie imunologică cunoscută sau suspectată, ca parte a tratamentului imunosupresor standard la pacienții care nu se califică pentru un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau pentru care nu este disponibil un donator de celule stem hematopoietice (CSH) compatibil.

II. Criterii de includere în tratament

Pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste cu anemie aplastică dobândită moderată sau severă de etiologie imunologică cunoscută sau suspectată care:

- nu se califică pentru un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH),
- nu au disponibil un donator de CSH compatibil.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.
- hipersensibilitate la orice alt preparat gamaglobulinic de cal.

IV. Tratament

Numai medicii cu experiență în tratamentul imunosupresor trebuie să utilizeze Imunoglobulina anti-limfocite. Trebuie administrat în unități dotate din punctul de vedere al echipamentelor și personalului, cu resurse medicale adecvate de laborator și auxiliare pentru pacienții internați.

1. Doze:

Recomandările privind dozele sunt în funcție de greutatea corporală (gc).

Doza totală recomandată este de 160 mg/kg gc, administrată ca parte a tratamentului imunosupresor standard, după cum urmează:

- 16 mg/kg gc și zi timp de 10 zile sau
- 20 mg/kg gc și zi timp de 8 zile sau
- 40 mg/kg gc și zi timp de 4 zile.

Imunoglobulina anti-limfocite este destinat pentru administrare intravenoasă și trebuie administrat, de preferință, printr-o venă centrală cu debit mare. Pentru modalitatea de administrare a tratamentului a se consulta RCP produs.

2. Monitorizare:

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru evenimente adverse în timpul tratamentului și după tratament. Tratamentul evenimentelor adverse trebuie instituit în conformitate cu ghidurile locale.

Recomandările privind monitorizarea și abordarea terapeutică a evenimentelor adverse:

Eveniment advers	Recomandările privind monitorizarea și abordarea terapeutică
Anafilaxie, inclusiv afectare respiratorie	Pentru a identifica persoanele cu cel mai mare risc de anafilaxie sistemică, mai ales dacă pacientul este atopic, testarea cutanată a posibililor beneficiari este ferm recomandată înainte de începerea tratamentului. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește anafilaxia, inclusiv afectarea respiratorie, iar tratamentul trebuie oprit în caz de apariție a anafilaxiei.
Sindromul de eliberare citokinelor (SEC)	Dacă apare SEC, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului. Există un posibil risc de sindrom de eliberare de citokine, care poate fi letal.
Trombocitopenie neutropenie	Dacă există dovezi de trombocitopenie sau neutropenie severe și fără remisii, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice specifice pentru evaluarea efectului insuficienței renale sau hepatice asupra farmacocineticii Imunoglobulinei anti-limfocite.

Copii și adolescenți

Datele din studiile publicate, cu structuri diferite, sugerează că eficacitatea la copiii și adolescenții cu anemie aplastică este similară cu cea la adulți, în condițiile tratamentului cu doze comparabile cu cele utilizate la adulți, pe durate de tratament similare.

Totuși, pe baza datelor dintr-un program de tratament de ultimă instanță, obținerea răspunsului hematologic ar putea să aibă mai puțin succes la copiii cu vârsta între 2 și 11 ani din subgrupul de copii și adolescenți cu anemie aplastică foarte severă, comparativ cu copiii mai mari sau cu pacienții adulți cu anemie aplastică foarte severă.

Pacienți vârstnici (≥65 de ani)

Experiența clinică la pacienții vârstnici nu a identificat diferențe între răspunsurile la pacienții vârstnici și cei mai tineri. Prin urmare, nu se recomandă nicio ajustare de doză pentru pacienții vârstnici.

Anafilaxie/testare cutanată

Pentru a identifica persoanele cu cel mai mare risc de anafilaxie sistemică, mai ales dacă pacientul este atopic, testarea cutanată a posibililor beneficiari este ferm recomandată înainte de începerea tratamentului. O abordare conservatoare, convențională utilizează în prealabil testarea epicutanată cu Imunoglobulina anti-limfocite nediluat. Dacă pacientul nu prezintă o papulă eritematoasă în decurs de zece minute după înțepare, se continuă cu testarea intradermică cu Imunoglobulina anti-limfocite 0,02 ml diluată cu soluție salină (1:1000 v/v), cu o injecție separată de control cu soluție salină, cu volum similar. Se evaluează rezultatul după 10 minute.

O papulă eritematoasă la locul injecției cu Imunoglobulina anti-limfocite cu diametrul de 3 milimetri sau mai mare, comparativ cu locul injecției de control cu soluție salină (sau un rezultat pozitiv la testul prin înțepătură) sugerează sensibilitate clinică și o posibilitate crescută de reacție alergică sistemică.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Când doza de corticosteroizi și alte imunosupresoare este redusă treptat, este posibil să apară unele reacții, mascate anterior. În aceste condiții, pacienții trebuie observați cu deosebită atenție pe durata tratamentului și după încetarea acestuia.

3. Premedicație

Se recomandă administrarea unei premedicații cu corticosteroizi și antihistaminice înainte de perfuzia cu Imunoglobulina anti-limfocite, în conformitate cu ghidurile locale de tratament. Antipireticele pot, de asemenea, să crească tolerabilitatea perfuziei.

4. Tratamentul imunosupresor concomitent

Imunoglobulina anti-limfocite este administrat cel mai frecvent cu ciclosporină A.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Întrucât nu poate fi exclus un risc pentru copilul alăptat, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Imunoglobulina anti-limfocite, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.
- Dacă apare sindromul de eliberare a citokinelor, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.
- Dacă există dovezi de trombocitopenie sau neutropenie severe și fără remisii, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție în foaia de observație a pacientului.

Infecție

Din cauza naturii bolii și a efectelor imunosupresoare, infecțiile oportuniste (bacteriene și fungice) sunt foarte frecvente. S-a raportat, de asemenea, septicemie. Riscul de infecții este sporit la administrarea Imunoglobulinei anti-limfocite în asociere cu alte imunosupresoare. Există un risc crescut de reactivare virală (de exemplu citomegalovirus [CMV], virus Epstein-Barr [EBV], virus herpes simplex [HSV]).

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista semnele de infecție și tratamentul trebuie instituit în conformitate cu ghidurile locale.

Reacții mediate imun

În cazuri rare, s-au raportat reacții imunomediata grave. S-au raportat semne clinice asociate cu anafilaxia, alte reacții asociate perfuziei, boala serului și simptome asociate, cum sunt erupție cutanată tranzitorie, artralgie, pirexie, frisoane și durere. O reacție sistemică cum este erupția cutanată generalizată, tahicardia, dispneea, hipotensiunea arterială sau anafilaxia exclude orice administrare suplimentară de Imunoglobulina anti-limfocite.

Se recomandă administrarea de corticosteroizi și antihistaminice înainte de perfuzia cu Imunoglobulina anti-limfocite. Antipireticele pot fi, de asemenea, administrate pentru a crește tolerabilitatea la perfuzia de Imunoglobulina anti-limfocite.

Trombocitopenie și neutropenie

Tratamentul poate exacerba trombocitopenia și neutropenia.

Teste ale funcției renale și hepatice

La pacienții cu anemie aplastică și alte tulburări hematologice cărora li s-a administrat Imunoglobulina anti-limfocite, s-au observat rezultate anormale ale testelor funcției hepatice și funcției renale.

Utilizarea concomitentă a vaccinurilor

Vaccinarea nu este recomandată în asociere cu tratamentul cu Imunoglobulina anti-limfocite, întrucât eficacitatea vaccinurilor poate fi redusă. Trebuie consultate informațiile privind prescrierea respectivului vaccin pentru a stabili intervalul potrivit pentru vaccinare, în legătură cu tratamentul imunosupresor.

Agenți transmisibili

La administrarea unor medicamente preparate din sânge de cal și uman, posibilitatea transmiterii de agenți infecțioși nu poate fi complet exclusă. Această atenționare se aplică, de asemenea, virusurilor necunoscute sau emergente și altor patogeni.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu imunoglobulină de cal anti-limfocite T umane trebuie inițiat și monitorizat de către medici cu specialitatea Hematologie, Onco-hematologie pediatrică.”